

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sebanyak 50% diantara orang dewasa yang didiagnosis menderita hipertensi tidak menyadari bahwa mereka penderita hipertensi (Herawati *and* Sartika, 2013). Hipertensi harus segera ditangani ketika tekanan darah pada saat pemeriksaan hasilnya $\geq 140/90$ mmHg. Pemeriksaan tersebut dilakukan pada dua kali pengukuran selama beberapa minggu dan hasilnya menetap. Pada tahun 2013, prevalensi penyakit hipertensi pada penduduk usia 18 tahun keatas di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan angka 25,8% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Dari total 692.836 kasus hipertensi di Provinsi Jawa Tengah, Kabupaten Sragen menyumbang 23.300 kasus hipertensi atau prevalensi sekitar 3,36% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2012).

Penggunaan obat lebih dari satu macam (*multidrug-use*) menyebabkan pasien hipertensi rentan terhadap masalah terkait obat atau dikenal dengan sebutan *Drug Related Problems* (DRPs) (Supraptia *et al.*, 2014). Hasil terapi akan dipengaruhi oleh potensi kejadian *Drug Related Problems*. *Drug Related Problems* merupakan suatu kejadian berkaitan dengan obat secara potensial atau aktual dapat mempengaruhi hasil terapi yang ingin dicapai (Pharmaceutical Care Network European, 2010). *Drug Related Problems* potensial kemungkinan besar dapat terjadi pada pasien disebabkan resiko yang akan terjadi bila farmasis tidak segera turun tangan. *Drug Related Problems* potensial dapat dikatakan sebagai problem terapi yang mungkin akan terjadi berkaitan dengan pengobatan yang sedang dijalani oleh pasien. Berbeda dengan *Drug Related Problems* aktual yang membahas tentang problem yang sedang dihadapi pasien berkaitan dengan obat (Nita *et al.*, 2004). Evaluasi *Drug Related Problems* dibutuhkan untuk peningkatan efektivitas terapi terutama pada penyakit jangka panjang seperti hipertensi (Gumi *et al.*, 2012).

Menurut penelitian yang mengidentifikasi *Drug Related Problems* pada pasien hipertensi rawat jalan di RSI Klaten tahun 2010, menunjukkan bahwa dari 110 pasien yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan 7 kasus ketidaktepatan pemilihan obat (6,36%), 2 kasus dosis kurang (1,82%), tidak terdapat kasus dosis lebih, dan 18 kasus interaksi obat (16,36%) (Nisa, 2012).

Berdasarkan tingginya prevalensi hipertensi di Kabupaten Sragen dan tingginya angka kejadian *Drug Related Problems* pada penelitian di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang evaluasi *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori interaksi obat dan ketidaktepatan pemilihan obat. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Soeratno Gemolong dipilih sebagai tempat dilaksanakannya penelitian karena belum adanya penelitian tentang kefarmasian yang dilakukan di rumah sakit tersebut dan belum ada penelitian serupa *Drug Related Problems* penyakit hipertensi yang dilakukan di Kabupaten Sragen.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang dikemukakan, diperoleh rumusan masalah seperti berikut:

1. Seberapa besar persentase kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori interaksi obat pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD dr. Soeratno Gemolong periode tahun 2015?
2. Seberapa besar persentase kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat yang meliputi obat tidak aman dan kombinasi obat tidak tepat pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD dr. Soeratno Gemolong periode tahun 2015?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian yang dilakukan adalah:

1. Mengetahui persentase kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori interaksi obat pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD dr. Soeratno Gemolong periode tahun 2015.

2. Mengetahui persentase kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat yang meliputi obat tidak aman dan kombinasi obat tidak tepat pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD dr. Soeratto Gemolong periode tahun 2015.

D. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

a. Definisi

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah di pembuluh darah meningkat secara kronis. Kerja jantung menjadi lebih keras dan berat untuk memompa darah sebagai pemenuhan kebutuhan nutrisi tubuh dan suplai oksigen sehingga hal tersebut dapat terjadi. Penyakit ini dapat mengganggu kerja dan fungsi organ lain, terutama organ vital seperti jantung dan ginjal. Kriteria hipertensi menurut JNC VII yaitu ketika pengukuran tekanan darah sistolik menunjukkan hasil ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Kriteria yang ditetapkan oleh JNC VII hanya berlaku untuk umur ≥ 18 tahun (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Derajat tingkat atau *stage* keparahan pengukuran tekanan darah adalah seperti yang tercantum dalam Tabel 1 berikut yang dikutip dari *European Society of Hypertension* :

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	Dan	< 80
Normal	120-129	dan/atau	80-84
Normal (tinggi)	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi Stage 1	140-159	dan/atau	90-99
Hipertensi Stage 2	160-179	dan/atau	100-109
Hipertensi Stage 3	≥ 180	dan/atau	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	Dan	< 90

(Mancia *et al.*, 2013)

b. Epidemiologi

Tekanan darah berhubungan langsung dengan prevalensi kejadian dan usia di setiap negara atau dari subpopulasi yang berbeda. Rata-rata tekanan darah sistolik lebih tinggi pada pria daripada wanita di negara Amerika Serikat. Pada usia dewasa hingga 55 tahun tekanan darah diastolik akan meningkat secara progresif. Penderita hipertensi akan merasakan perkembangan kenaikan tekanan darah seumur hidupnya dengan probabilitas perkembangan sekitar 90% (Longo *et al.*, 2012). Prevalensi hipertensi tahun 2007 di Indonesia menunjukkan angka 31,7%. Angka tersebut menurun menjadi 25,8% di tahun 2013 menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

c. Etiologi

Hipertensi berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi dua, yakni hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer merupakan suatu keadaan hipertensi yang idiopatik. Hipertensi ini sering dikaitkan dengan inaktivitas tubuh untuk berkegiatan yang menjadi faktor resiko untuk terkena hipertensi. Hipertensi primer terjadi pada sekitar 90% penderita hipertensi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Sedangkan hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang diketahui penyebabnya. Penyakit ginjal menjadi salah satu penyebab dari penderita hipertensi dengan angka sekitar 5-10%. Kelainan hormonal dan penggunaan obat tertentu (misal : pil KB) juga menjadi penyebab sekitar 1-2% penyakit hipertensi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014) .

d. Patofisiologi

Faktor pengontrol tekanan darah memiliki kontribusi penting dalam perkembangan hipertensi esensial, seperti malfungsi humoral, contohnya *Renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS). Mekanisme vasodepresor, abnormalitas mekanisme neuronal, cacat pada autoregulasi perifer dan gangguan natrium, sodium dan hormon natriuretik. Banyak faktor tersebut secara kumulatif dipengaruhi oleh multifaset RAAS yang meregulasi tekanan darah arterial yang akhirnya mengatur tekanan darah arterial. Obat antihipertensi secara spesifik akan memiliki target untuk mekanisme tersebut dan komponen dari RAAS (Saseen *and*

Maclaughlin, 2008). Hipertensi menjadi faktor predisposisi independen untuk penyakit jantung, arteri koronaria, penyakit ginjal, arteri perifer dan stroke (Longo *et al.*, 2012).

1) Penyakit jantung

Penyakit jantung merupakan penyebab kematian umum pada penderita hipertensi dikarenakan aritmia jantung, penyakit mikrovaskular dan kelainan aliran darah akibat atheroskelrosis arteri koronaria. Hipertrofi pada ventrikel kiri dapat terdiagnosa dengan EKG (elektrokardiografi). Gangguan tersebut dapat mengakibatkan peningkatan risiko *Chronic Heart Failure* (CHF), stroke dan *sudden death* atau kematian mendadak. Pembalikan hipertrofi ventrikel kiri dapat dilakukan dengan kontrol agresif hipertensi dan mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler.

2) Penyakit ginjal

Penyakit hipertensi pada umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal primer. Penurunan kapasitas untuk mensekresi natrium merupakan mekanisme hipertensi karena ginjal. Hipertensi merupakan faktor resiko untuk cedera ginjal.

3) Arteri perifer

Keadaan pembuluh darah dapat menyebabkan hipertensi dan merupakan target penyakit aterosklerosis tekanan darah tinggi. Kriteria pasien hipertensi dengan penyakit arteri perifer memiliki faktor resiko peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler di masa depan.

4) Stroke

Stroke merupakan penyebab kematian paling sering dan menjadi urutan kedua di dunia. Sekitar 5 juta jiwa meninggal dikarenakan stroke setiap tahunnya. Faktor terkuat terjadinya hipertensi adalah karena stroke. Infark merupakan penyebab 85% dari kejadian stroke.

(Longo *et al.*, 2012)

e. Terapi Hipertensi

Terapi hipertensi secara farmakologi lebih dianjurkan untuk tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg. Keberhasilan terapi yang dicapai untuk terapi farmakologi yaitu dapat menurunkan tekanan darah sistolik 10-12 mmHg dan tekanan darah

diastolik yang dicapai turun sekitar 5-6 mmHg (Longo *et al.*, 2012). Prinsip-prinsip pada terapi yang harus diperhatikan untuk terapi farmakologi dan meminimalisir efek serta menjaga kepatuhan untuk mencapai hasil terapi yang diinginkan adalah:

- 1) Pemberian obat sebisa mungkin dengan dosis tunggal
- 2) Menggunakan obat generik yang dapat meminimalisir biaya
- 3) Menghindari kombinasi obat golongan ACEi dan ARB
- 4) Memperhatikan faktor usia pasien.
- 5) Pemberian edukasi kepada keluarga pasien dan pasien diperlukan untuk monitoring terapi farmakologi.

(PERKI, 2015)

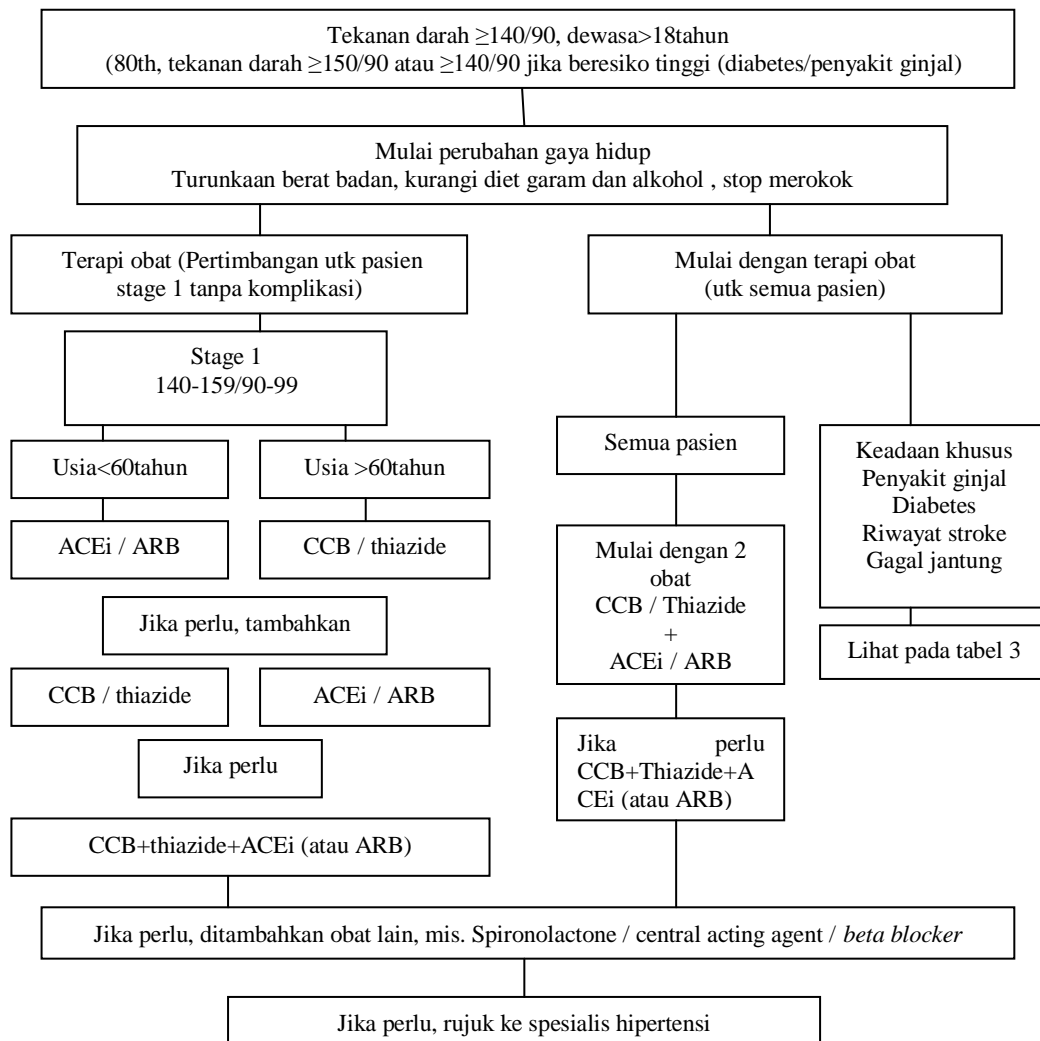
Gambar 1 menunjukkan algoritme terapi hipertensi dari pustaka Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskular Tahun 2015. Terapi farmakologi hipertensi dibutuhkan untuk menurunkan tekanan darah yang diinginkan sesuai dengan *goal therapy*. Golongan obat antihipertensi dan pengobatan hipertensi pada keadaan khusus dijabarkan dalam Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Golongan Obat Antihipertensi

Golongan obat	Obat pilihan	Komentar
Diuretik	HCT 12,5-50 mg; indapamide 1,25-2,5mg; triamterene 100 mg K ⁺ sparing - spinorolactone 25-50 m; amiloride 5-10 mg; triamterene 100 mg; furosemide 20-80 mg 2x sehari	monitoring efek samping hipokalemi. Paling efektif dikombinasi dengan ACEi. Loop diuretik bisa digunakan ketika GFR < 40 mL/menit
<i>Beta-blocker</i>	metoprolol succinate 50-100 mg dan tartrate 50-100 mg 2x sehari; Nebivolol 5-10 mg; propranolol 40-120 mg 2x sehari; Carvedilol 6,25-25 mg 2x sehari; bisoprolol 5-10 mg; Labetalol 100-300 mg 2x sehari.	dapat menyebabkan kelelahan dan penurunan denyut jantung. Bukan pilihan pertama untuk infark miokard dan CHF. Berdampak kelebihan glukosa. Menutupi efek samping hipokalemia
CCB (<i>Calcium Channel Blocker</i>)	Dihidropiridin : 5-10 mg Amlodipine; nifedipine 30-90 mg. Non-dihidropiridin : Diltiazem 180-360 mg; verapamil 80-120 mg 3x sehari atau 240-480 mg	menyebabkan edema, Dihidropiridin dapat dengan aman dikombinasikan dengan <i>beta blocker</i> . Non-dihidropiridin mengurangi denyut jantung dan proteinuria.

(Lanjutan 1) Tabel 2. Golongan Obat Antihipertensi

Golongan obat	Obat pilihan	Komentar
ACEi/ARB	ACEi : Lisinopril, Benazapril, fosinopril dan quinapril 10-40 mg; Ramipril 5-10 mg; Trandoapril 2-8 mg. ARB : Candesartan 8-32 mg; Valsartan 80-320 mg; losartan 50-100 mg; Olmesartan 20-40 mg; Telmisartan 20-80 mg	Efek samping : batuk (ACEi), hiperkalemi, angiodema. Losartan dapat menurunkan kadar asam urat. Candesartan dapat mencegah migraine
Vasodilator	hydralazine 25-100 mg 2x sehari; Minoxidil 5-10 mg; Doxazosin 1-4 mg berikan saat akan tidur; Terazosin 1-5 mg	minoxidil dan hydralazin dapat menyebabkan takikardi dan biasanya membutuhkan kombinasi dengan diuretik + <i>Beta-blocker</i> . <i>Alfa-blocker</i> dapat menyebabkan hipotensi ortostatik.
<i>centrally-acting agent</i>	Metildopa 250-500 mg 2x sehari; Guanfacine 1-3 mg; Clonidine 0,1-0,2 mg 2x sehari	clonidine tersedia dalam formulasi untuk resistensi hipertensi

(Longo *et al.*, 2012)

Gambar 1. Algoritme Pedoman Penatalaksanaan Terapi Hipertensi PERKI 2015

Tabel 3. Pengobatan Hipertensi pada Keadaan Khusus

Hipertensi dengan keadaan khusus	Pilihan golongan obat
Post infark miokard atau CKD Gagal jantung	ACEi/ARB dan <i>beta blocker</i> ACEi/ARB + <i>beta blocker</i> + diuretik + spironolakton
CAD (Coronary Arteri Disease)	ACEi, beta-blocker, diuretik, CCB
CKD	ACEi/ARB
Diabetes	ACEi/ARB, CCB, Diuretik
Pencegahan stroke berulang	ACEi , diuretic
Kehamilan	Labetolol, nifedipine, methyldopa

(James *et al.*, 2014)

f. Golongan obat antihipertensi

1) Diuretik tiazid

Diuretik tiazid sebagai obat antihipertensi sering digunakan sebagai *first-line therapy* hipertensi. Mekanisme penghambatan Na^+/Cl^- pada tubulus kontortus distal pada ginjal dan meningkatkan ekskresi natrium. Obat golongan diuretik tiazid relatif aman digunakan dengan harga yang murah serta mempunyai khasiat yang efektif. Diuretik tiazid cocok dikombinasikan dengan golongan ACEi atau ARB serta *beta-blocker* dengan menurunkan tekanan darah secara aditif. Kombinasi dengan golongan CCB menimbulkan ketidakcocokan karena dapat menimbulkan efek samping hipokalemi (Longo *et al.*, 2012).

Efek antihipertensi dapat bertahan lama karena golongan diuretik tiazid memiliki efek vasodilatasi pada arteriol secara langsung. Pemberian bisa diberikan secara oral dengan metabolisme didalam hati. Obat ini memiliki efek diuretik dengan onset 1-2 jam setelah obat diberikan dan memiliki ketahanan efek hingga 24 jam. Keefektifan dosis akan terjadi pada pemberian dosis rendah dan akan tidak memberikan keuntungan apa-apa ketika dosis ditambahkan (Gormer, 2008).

2) ACEi (*Angiotensin Converting Enzym inhibitor*)

ACEi memiliki aksi menghambat angiotensin I yang inaktif ada pada darah, jantung, kelenjar adrenal, otak dan ginjal untuk diubah menjadi angiotensin II. Aktivitas simpatis perifer dan sentral dimiliki oleh angiotensin II sebagai vasokonstriktor kuat untuk melepaskan aldosteron. Penghambatan angiotensin II

yang terjadi, akan dapat menurunkan tekanan darah. ACEi akan memiliki efek yang signifikan ketika renin-angiotensin-aldosteron teraktivasi yang contohnya pada saat diet natrium atau pada saat pengobatan diuretik. Contoh pada kasus pemberian captopril yang memiliki kerja pendek atau *short acting* yang memiliki beberapa manfaat. Respon terhadap pemberian ACEi akan terlihat setelah pemberian captopril. Penggunaan obat ini baiknya pada malam hari karena memungkinkan turunnya tekanan darah secara cepat dan meningkat apabila pasien memiliki kadar natrium yang rendah (Gormer, 2008).

3) **ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*)**

Angiotensin Receptor Blockers bekerja dengan memblokir reseptor subtipe angiotensin II melalui reseptor AT1. Pembuluh darah merupakan tempat ditemukan banyak reseptor angiotensin II. Reseptor tersebut dibagi menjadi reseptor AT1 dan AT2. Reseptor kelas AT1 mempengaruhi respon farmakologi angiotensin II berupa efek vasokonstriksi dan terlepasnya aldosteron (Gormer, 2008). Kombinasi yang tidak diperkenankan adalah kombinasi ARB dengan ACEi karena tidak efektif (Longo *et al.*, 2012) dan jika kedua golongan ini dikombinasikan, maka akan menyebabkan efek samping obat berupa hiperkalemia yang merupakan efek penurunan aldosteron (Gormer, 2008).

4) **β – blocker (*Beta blocker*)**

Penurunan tekanan darah dapat terjadi dengan pemberian β – blocker dengan mekanisme pengurangan curah jantung disebabkan oleh kontraktilitas dan penurunan tingkat denyut jantung. Penurunan tekanan darah bisa dilakukan juga oleh β – blocker melalui efek dari sistem saraf pusat dan pelepasan renin dihambat. Keefektifan β – blocker terlihat pada pasien hipertensi dengan hipokalemia, takikardia dan jika pemberian dikombinasi dengan diuretik (Gormer, 2008).

5) **CCB (*Calcium Channel Blocker*)**

Pemberian CCB akan berperan sebagai terapi tambahan ketika tekanan darah masih tetap tinggi setelah pemberian *beta-blocker* dosis maksimal (PERKI, 2015). *Calcium Channel Blocker* memiliki efek penurunan influks ion kalsium menuju sel miokardial, sel-sel otot polos dan sel-sel sistem konduksi jantung.

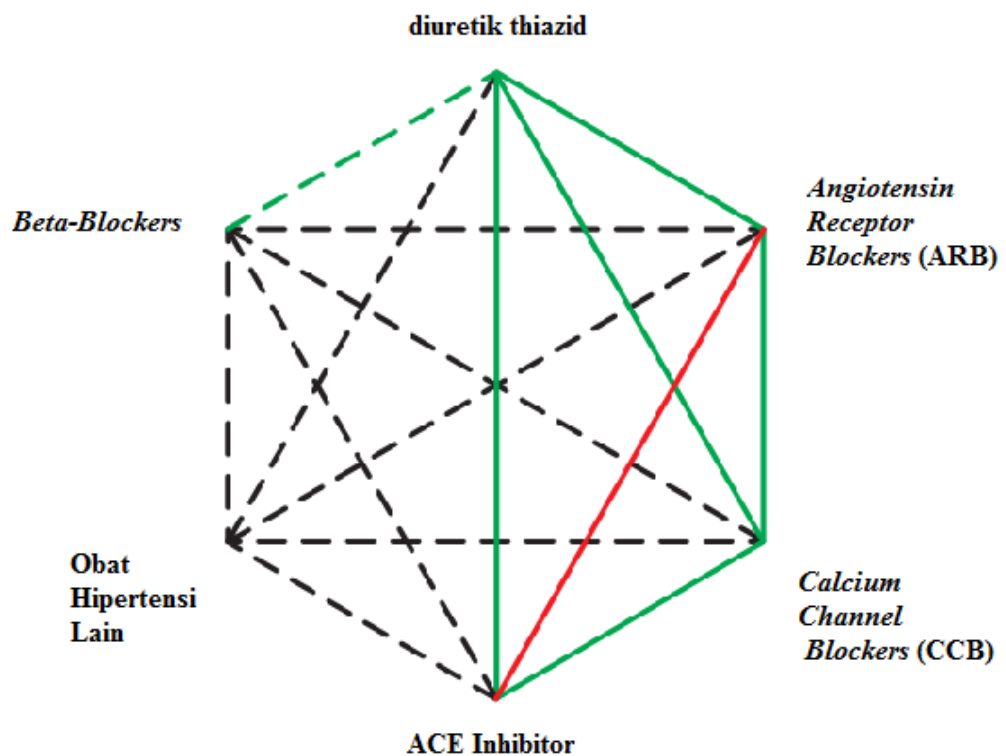
Dengan demikian, proses yang tergantung dengan ion kalsium akan terpengaruhi. Sebagai contoh efek kontraktilitas jantung yang menurun (Gormer, 2008).

6) Vasodilator

Vasodilator biasanya tidak digunakan untuk *first-line therapy*. Keefektifan dari vasodilator akan terlihat dengan kombinasi diuretik atau beta bloker. Mekanisme pertahanan pada retensi natrium, sistem RAAS dan sistem saraf simpatis akan diaktifkan oleh vasodilator dan dapat menurunkan resistensi perifer secara langsung (Longo *et al.*, 2012).

7) Centrally Acting Agents

Pasien hipertensi dengan penyakit komplikasi neuropati dapat menggunakan obat ini. *Centrally acting agents* dapat menurunkan resistensi perifer oleh simpatolitik perifer dan terminal saraf norepineprin yang menyebabkan menyempitnya pembuluh vena. Penggunaan obat ini masih dibatasi oleh karena efek yang salah satunya dapat menyebabkan hipertensi orthostatik (Longo *et al.*, 2012). Kombinasi yang mungkin pada pengobatan antihipertensi disajikan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Kombinasi yang Mungkin pada Terapi Obat Antihipertensi

Gambar 2 menampilkan skema dengan garis warna hijau tidak terputus, menunjukkan kombinasi terapi yang mungkin dilakukan dan aman dilakukan. Garis hijau yang terputus-putus menunjukkan terapi antihipertensi yang bisa digunakan dengan beberapa batasan. Garis hitam terputus-putus menunjukkan terapi yang bisa digunakan untuk kombinasi, namun tidak terbukti efektif, sedangkan garis merah menunjukkan kombinasi yang tidak diperkenankan (Mancia *et al.*, 2013).

2. *Drug Related Problems*

Drug Related Problems (DRPs) adalah keadaan yang dialami oleh pasien dan merupakan kejadian yang tidak diinginkan atau keadaan yang dapat mengganggu pencapaian tujuan terapi obat dan membutuhkan peran profesional untuk dapat menyelesaikannya. Prioritas ketika terjadi DRPs adalah permasalahan yang paling penting dan/atau sangat penting supaya menghindari kesalahan yang lebih parah. Pencegahan DRPs dilakukan terhadap pasien yang tidak memiliki masalah terkait obat dan/atau pasien tersebut memiliki potensi untuk mengalami kejadian DRPs dilakukan dengan perencanaan tindak lanjut evaluasi dan perawatan yang dapat menjamin bahwa tidak ada perkembangan masalah terkait obat dan tujuan terapi yang diinginkan dapat tercapai (Cipolle *et al.*, 2012).

Drug Related Problems dibagi menjadi dua, yakni DRPs aktual dan DRPs potensial. *Drug Related Problems* aktual terjadi karena problem yang sedang dihadapi pasien terkait dengan obat dan sudah nyata terjadi. Berbeda dengan DRPs aktual, DRPs potensial merupakan suatu problem medik berkaitan dengan obat yang mungkin bisa terjadi secara teorinya, namun belum tentu kenyataannya dapat terjadi (Nita *et al.*, 2004).

Klasifikasi berdasarkan PCNE (2006) tentang *Drug Related Problems* adalah sebagai berikut:

- 1) Interaksi (obat dengan obat atau obat dengan makanan): Interaksi aktual dan interaksi potensial.
- 2) Ketidaktepatan Pemilihan Obat: tidak tepat pemilihan obat sesuai *drug of choice*, duplikasi terapi yang tidak tepat dari kelompok terapi atau bahan

aktif, ketidaktepatan bentuk sediaan obat yang diberikan, kontraindikasi obat dengan pasien, terdapat obat tanpa indikasi dan indikasi tanpa obat.

- 3) *Adverse drug reactions*: Kejadian efek samping obat yang disebabkan oleh alergen, kejadian efek samping obat karena obat tersebut beracun.
- 4) Ketidaktepatan dosis: Dosis obat berlebih atau dosis obat kurang, frekuensi regimen dosis terlalu sering atau kurang.
- 5) Ketidaktepatan penggunaan obat: Obat tidak diberikan/digunakan sama sekali, obat salah diberikan.
- 6) Lain-lain: tingkat ketidakpuasan terhadap terapi meskipun pengobatan yang diberikan sudah benar, tingkat pengetahuan kesehatan dan penyakit yang rendah, keluhan yang tidak jelas diperlukan klarifikasi lebih lanjut, penyebab tidak jelas yang berpengaruh terhadap keberhasilan terapi.

3. Interaksi Obat

Interaksi obat didefinisikan sebagai perubahan farmakokinetik dan/atau farmakodinamik, disebabkan oleh pemberian obat-obatan lain, makanan, faktor merokok dan kebiasaan minum alkohol. Interaksi tersebut kemungkinan berefek pada keberhasilan terapi dan efek samping (Jauregui-Garrido *and* Jauregui-Lobera, 2012). Timbulnya efek yang diakibatkan oleh interaksi obat bisa menguntungkan atau merugikan. Efek menguntungkan apabila obat antihipertensi dengan diuretik dikombinasi dapat meningkatkan efek penurunan tekanan darah. Efek merugikan yang timbul dari interaksi obat yaitu menyebabkan peningkatan kadar toksik obat (Baxter, 2008). Interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi 2 berdasarkan mekanisme farmakologi, yaitu:

a. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi yang dapat terjadi ketika dua obat atau lebih dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi dan metabolisme serta ekskresi. Obat yang berada di dalam tubuh memiliki 3 parameter penting, diantaranya parameter *Area Under Curve* (AUC), C_{max} dan C_{min}. C_{min} merupakan parameter konsentrasi minimal obat yang tercapai pada saat interval pemberian obat diakhir. C_{max} merupakan parameter konsentrasi maksimal yang dicapai sebelum turunnya konsentrasi. *Area*

Under Curve (AUC) merupakan parameter jumlah total efek farmakologi yang ditimbulkan oleh obat (Syamsudin, 2011).

b. Interaksi Farmakodinamik

Mekanisme interaksi farmakodinamik disebabkan perubahan efek obat yang disebabkan oleh obat lain pada tempat aksi obat. Interaksi farmakodinamik dapat menimbulkan efek sebagai berikut :

1) Efek sinergis

Efek yang timbul ketika kombinasi dua obat atau lebih mempunyai efek yang sama maupun tidak. Ketika dua obat tersebut digunakan bersamaan, efek yang ditimbulkan salah satu obat tersebut akan lebih besar daripada hanya menggunakan satu obat.

2) Efek addisi

Efek yang timbul ketika dua obat atau lebih dengan khasiat yang sama akan meningkatkan jumlah efek sesuai jumlah dosis yang ditentukan.

3) Efek antagonis

Reaksi yang menimbulkan efek kombinasi yang lebih rendah untuk obat utamanya. Reaksi ini dihasilkan karena efek berlawanan dari obat yang saling dikombinasi

4) Potensial efek sinergistik

Timbulnya reaksi disebabkan oleh dua obat yang dikombinasi atau lebih berinteraksi. Hal tersebut menjadi sebab salah satu obat berefek lebih besar karena kombinasi obat lain.

(Syamsudin, 2011)

Interaksi obat menyebabkan dampak perubahan kadar obat di dalam darah sehingga dapat menimbulkan efek merugikan. Kegagalan terapi dapat terjadi jika kadar obat di dalam darah terlalu rendah (Helmyati *et al.*, 2014). Tingkat keparahan yang ditimbulkan oleh adanya interaksi obat dibagi menjadi 4 tingkat berdasarkan Tabel 4.

Tabel 4. Tingkat Keparahannya Interaksi Obat

	Kriteria	Keterangan
Minor	tingkat 4	hasil interaksi tidak signifikan tidak memerlukan monitoring dan penggantian dengan obat lain
Moderat	tingkat 3	efek klinis mungkin muncul perlu monitoring dan penggantian obat untukantisipasi efek tidak diinginkan
Mayor	tingkat 2	interaksi yang kontraindikasi dengan pasien tertentu dilakukan monitoring terhadap pasien dan penggantian terapi obat yang mungkin dibutuhkan
Parah	tingkat 1	menghindari penggunaan obat yang dapat menyebabkan interaksi obat tingkat 1 obat kontraindikasi terhadap pasien

(Gabay, 2015)

E. Keterangan Empiris

Angka kejadian hipertensi di Indonesia cukup tinggi. Terapi hipertensi diperlukan untuk menurunkan nilai mortalitas dan morbiditas suatu indikasi penyakit hipertensi. Hipertensi terjadi menyebabkan komplikasi atau terdapat penyakit penyulit lain sehingga terapi hipertensi perlu penanganan serius dengan penggunaan obat lebih dari satu macam (Noviana, 2016). Penggunaan obat lebih dari satu macam (polifarmasi) berpotensi menyebabkan kejadian terkait obat atau disebut sebagai *Drug Related Problems* (Supraptia *et al.*, 2014).

Penelitian yang dilakukan ini diharapkan dapat melihat dan memberikan informasi kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat dan interaksi obat pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD dr. Soeratno Gemolong periode tahun 2015.